

NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL): UN BIOMARKER OLTRE I CONFINI DELLA NEFROLOGIA



Dr. Davide Bolignano

Cattedra di Nefrologia
Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi
Messina
✉ e-mail: netdavi@fiscali.it

La *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL), proteina di 25 kDa è una delle molecole più precocemente espresse da cellule tubulari renali dopo insulti di varia natura (cisplatino, ischemia/riperfusion). Il significato di questa precoce espressione è da attribuire all'azione protettiva esercitata da questa proteina nei confronti dello stress ossidativo nonché alla capacità di attivazione di sistemi di riparo/rigenerazione epiteliale ed è strettamente connesso alla capacità di NGAL di indurre vie di attivazione

intracellulari ferro-dipendenti: la principale funzione biologica (ma non l'unica) di NGAL è infatti quella di chelare il ferro extracellulare e di trasportarlo all'interno della cellula aumentando i livelli intracitoplasmatici del prezioso minerale.

L'immediata trasposizione "from the bench to the bedside" di tali osservazioni sperimentali ha permesso di scoprire che NGAL può rappresentare un formidabile strumento per la diagnosi di danno renale acuto (AKI) in condizioni ad alto rischio, come somministrazione di mezzi di contrasto iodato, dopo trapianto renale, in corso di shock, e dopo interventi di cardiocirurgia con l'impiego di bypass cardio-polmonare (1). L'elevazione dei livelli sierici ed urinari di NGAL, individuabile a 2 ore dall'insulto solo nei pazienti che svilupperanno AKI, colma i principali limiti conosciuti di sensibilità della creatinina sierica, l'attuale *gold standard* per la diagnosi di AKI. Ciò ha condotto alla commercializzazione di sistemi automatizzati in grado di fornire misurazioni accurate di NGAL con una precisione sovrapponibile ai dosaggi ELISA ma in un tempo nettamente più breve (da 15 a 45 minuti), con la possibilità di integrare più conosciuti ed utilizzati pannelli diagnostici prevalentemente cardiologici (troponine per l'infarto, BNP per lo scompenso cardiaco acuto) con una valutazione "real-time" anche del danno renale.

Anche nei pazienti nefropatici cronici la valutazione di NGAL ha fornito interessanti spunti di applicabilità clinica: indipendentemente dalla patologia di base, in tali soggetti i livelli biologici di questa proteina sono inversamente correlati all'entità della funzione renale residua, predicendo in maniera indipendente la progressione verso l'uremia terminale nel breve-medio termine (2). In pazienti diabetici l'incremento di NGAL nel siero e nelle urine precede la comparsa della microalbuminuria, confermando le recenti teorie di una fase di sofferenza "tubulare" subclinica che anticipa la futura comparsa del più noto coinvolgimento glomerulare (3).

Il futuro di NGAL sembra tuttavia andare ben oltre i confini della Nefrologia. In pazienti con scompenso cardiaco cronico, pur in assenza di insufficienza renale conclamata, i livelli sierici di NGAL correlano con la severità clinica dello scompenso (classe NYHA) e predicono la mortalità in un *follow-up* di 2 anni (4). In pazienti affetti da neoplasie encefaliche, mammarie, gastrointestinali ed ovariche i livelli di espressione tissutale, nonché quelli circolanti, di NGAL riflettono il grado di severità tumorale, predicono differenti *outcomes* e sono utili nella stratificazione del rischio di recidiva e nell'identificazione precoce di quest'ultima, probabilmente come conseguenza di una produzione diretta di questa proteina da parte delle cellule tumorali stesse (5). Nondimeno, molte altre condizioni sembrano poter influenzare il bilancio sistemico di NGAL, tra cui: affezioni infiammatorie croniche, anemie (primitive e secondarie), discrasie ematiche nonché particolari trattamenti farmacologici.

Se da un lato tutte queste scoperte potrebbero togliere al Nefrologo l'esclusiva sull'utilizzo di NGAL, sollevando tra l'altro un velo di dubbi sull'assoluta specificità di questo fattore nella diagnostica Nefrologica, dall'altro sembrano svelare un universo di coinvolgimenti fisiopatologici e di potenziali applicazioni future, candidando NGAL come uno dei più interessanti protagonisti della medicina del prossimo futuro.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-8.
- Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 337-44. Epub 2009 Jan 28.
- Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients. *Kidney Blood Press Res* 2009; 32: 91-8. Epub 2009 Mar 24.
- Bolignano D, Basile G, Parisi P, Coppolino G, Nicocia G, Buemi M. Increased plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict mortality in elderly patients with chronic heart failure. *Rejuvenation Res* 2009; 12: 7-14.
- Bolignano D, Donato V, Lacquaniti A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in human neoplasias: A new protein enters the scene. *Cancer Lett* 2009 Jun 17. Epub ahead of print.